

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

N°

# THÈSE 44

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel-Mojzesz LAZAREW

Né le 9 Avril 1905, à Vilno (Pologne)

*Présentée et soutenue publiquement le 19 Janvier 1949*

## A propos de quelques cas d'endocardite lente traités par la Streptomycine

Président : M. MOREAU, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1950



Nom du Candidat: **LAZAREW.**

Prénoms: **Michel Mojesz.**

Date de la soutenance: **19 Janvier 1949.**

Numéro d'ordre:

**LAZAREW (Michel-Mojesz).**

— A propos de quelques cas d'endocardite lente traités par la Streptomycine. — *Paris, Maurice Lavergne, Imp., 1950, in-8°, 45 pages.*

(Thèse Méd. (État), Paris, 1949,  
N° .....)

**LAZAREW (Michel-Mojesz).**

— A propos de quelques cas d'endocardite lente traités par la Streptomycine. — *Paris, Maurice Lavergne, Imp., 1950, in-8°, 45 pages.*

(Thèse Méd. (État), Paris, 1949,  
N° .....)

**LAZAREW (Michel-Mojesz).**

— A propos de quelques cas d'endocardite lente traités par la Streptomycine. — *Paris, Maurice Lavergne, Imp., 1950, in-8°, 45 pages.*

(Thèse Méd. (État), Paris, 1949,  
N° .....)

**LAZAREW (Michel-Mojesz).**

— A propos de quelques cas d'endocardite lente traités par la Streptomycine. — *Paris, Maurice Lavergne, Imp., 1950, in-8°, 45 pages.*

(Thèse Méd. (État), Paris, 1949,  
N° .....)



THÈSE  
POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel-Mojesz LAZAREW

Né le 9 Avril 1905, à Vilno (Pologne)

*Présentée et soutenue publiquement le 19 Janvier 1949*

**A propos de quelques cas  
d'endocardite lente  
traités par la Streptomycine**

Président : M. MOREAU, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1950

## DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN, ROUSSY

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, A. COUVELAIRE, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNÉL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LENORMANT, MARION, MULON, OMBREDANNE, ROUSSY, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON

DOYEN : LÉON BINET, *Membre de l'Institut*

ASSESSEUR : Jean VERNE

## I. — PROFESSEURS

|                                                      | MM.               |
|------------------------------------------------------|-------------------|
| Anatomie .....                                       | OLIVIER (f.f.).   |
| Anatomie pathologique .....                          | LEROUX.           |
| Assistance Médico-sociale .....                      | N...              |
| Bactériologie .....                                  | GASTINEL.         |
| Biologie médicale .....                              | VERNE.            |
| Chimie médicale .....                                | POLONOVSKI.       |
| Clinique de cardiologie .....                        | DONZELOT.         |
| Cliniques chirurgicales .....                        | { BROCO.          |
|                                                      | { CADENAT.        |
|                                                      | { MONDOR.         |
|                                                      | { QUÉNU.          |
| Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie..... | LEVEUF.           |
| Clinique chirurgicale orthopédique .....             | MATHIEU.          |
| Clinique gynécologique .....                         | MOCQUOT.          |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....  | GOUGEROT.         |
| Clinique des maladies des enfants .....              | DEBRÉ (R.).       |
| Clinique des maladies infectieuses .....             | MOLLARET (f.f.).  |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.... | DÉLAY.            |
| Clinique des maladies du système nerveux.....        | N...              |
| Cliniques médicales .....                            | { BENARD (H.).    |
|                                                      | { CHABROL.        |
|                                                      | { HARVIER.        |
|                                                      | { LIAN.           |
| Clinique médicale propédeutique .....                | P.-VALLÉRY-RADOT. |
| Clinique de Neuro-chirurgie .....                    | N...              |
| Cliniques obstétricales .....                        | { LANTUÉJOL.      |
|                                                      | { LÉVY-SOLAL.     |
|                                                      | { PORTES.         |
| Clinique ophtalmologique .....                       | VELTER.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....              | LEMAITRE.         |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....            | SÈNÈQUE.          |
| Clinique thérapeutique médicale .....                | LOEPER.           |
| Clinique de la Tuberculose .....                     | BERNARD (Et.).    |
| Clinique urologique .....                            | FÉY.              |
| Embriologie .....                                    | GIROUD.           |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....     | ALAJOUANINE.      |

|                                                      | MM.                 |
|------------------------------------------------------|---------------------|
| Histologie .....                                     | CHAMPY.             |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....       | BESANÇON (Justin-). |
| Hygiène et clinique de la première enfance.....      | CATHALA.            |
| Hygiène et médecine préventive.....                  | JOANNON.            |
| Médecine du Travail .....                            | DUVOIR.             |
| Médecine légale .....                                | PIÉDELIEVRE.        |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale.....    | BRUMPT (E.).        |
| Pathologie chirurgicale .....                        | PETIT-DUTAILLIS.    |
| Pathologie exotique .....                            | LAVIER.             |
| Pathologie expérimentale et comparée .....           | LEMAIRE.            |
| Pathologie médicale .....                            | MOREAU.             |
| Pathologie et thérapeutique générales.....           | DE GENNES           |
| Pharmacologie et matière médicale .....              | HAZARD.             |
| Physiologie .....                                    | BINET (Léon).       |
| Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel) .. | RICHET.             |
| Puériculture .....                                   | LELONG.             |
| Radiologie médicale .....                            | DESGREZ (Henri).    |
| Stomatologie .....                                   | DECHAUME.           |
| Physique médicale .....                              | STROHL.             |
| Technique chirurgicale .....                         | MOULONGUET.         |
| Thérapeutique .....                                  | LAROCHE (Guy).      |

#### PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),  
 HALPHEN (*Oto-Rhino-Laryngologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*),  
 Mlle J. LÉVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*).

#### II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

|                      | MM.                                                |                       | MM.                                           |
|----------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|
| Anatomie .....       | { CORDIER.<br>DELMAS.<br>DEBEYRE (f.f.<br>DELARUE. | Obstétrique .....     | { DIGONNET.<br>MAYER.<br>SUREAU.<br>VARANGOT. |
| Anat. pathologique.. | { M <sup>lle</sup> GAUTHIER<br>VILLARS.            | Ophtalmologie .....   | { OFFRET.                                     |
| Bactériologie .....  | { BONNET.<br>FASQUELLE.                            | Oto-rhino-laryngol... | { AUBIN.                                      |
| Biochimie médicale.  | { ETTORI.                                          | Parasitologie .....   | { BRUMPT, L.C.                                |
| Dermato-Syphillogra- | { SCHAPIRA.                                        | Pathologie chirurgic. | { FEVRE.<br>HUGIER.<br>LEGER.                 |
| phie .....           | DEGOS.                                             |                       | { MERLE D'AU-<br>BIGNÉ.                       |
| Histologie .....     | { COUJARD.<br>DESCLAUX.                            | Psychiatrie .....     | { BARUK.                                      |
| Hydrologie .....     | DEBRAY.                                            | Urologie .....        | { COUVELAIRE.                                 |
| Hygiène .....        | { BOYER.                                           |                       | { PADOVANI.                                   |
| Médecine légale ...  | { DEPARIS.                                         | Pathologie chirurgic. | { PATEL.<br>ROUX.<br>RUDLER.                  |
| Neurologie .....     | { DESOILLE.<br>DE SEZE.                            |                       | { SICARD.                                     |

|                      |                                                                                           |                                                                                                                                |                                                                                                    |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pathologie expérim.. | <b>MERKLEN.</b><br>BROUET.<br>CACHERA.<br>DECOURT.<br>DREYFUS (G.)<br>FAUVERT.<br>GARCIN. | Pédiatrie . . . . .<br>Pharmacologie .....<br>Physiologie .....<br>Physique médicale .<br>Thérapeutique Agr.<br>ch. déns. .... | { LAPLANE.<br>{ MARIE (Jul.).<br>{ CHEYMOL.<br>{ BARGETON.<br>{ PARROT.<br>{ DJOURNO.<br>{ BROUET. |
| Pathologie médicale. | HAMBURGER.<br>KOURILSKY.<br>LAMY.<br>LENÈGRE.<br>MARCHAL.<br>MAURIC.<br>SOULIE.           |                                                                                                                                |                                                                                                    |

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS  
 RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS  
 MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*),  
 HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*),

|                                                                                                   |                                                                                                                                                 |                      |                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS<br>CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT |                                                                                                                                                 |                      |                                                                                                                                           |
| Cliniq. chirurgicale.                                                                             | { AMELINE.<br>{ BASSET.<br>{ DE GAUDART<br>{ D'ALLAINES.<br>{ F. BRENTANO.<br>{ GATELLIER.<br>{ MENEGAUX.<br>{ ECALLE.<br>{ LACOMME.<br>RENARD. | Clinique médicale .. | { BARIETY.<br>{ BOULIN.<br>{ CHEVALIER.<br>{ COSTE.<br>{ DE GENNES.<br>{ HAGUENEAU.<br>{ MOLLARET.<br>{ MOUQUIN.<br>{ TURPIN.<br>HALPHEN. |
| Cliniq. obstétricale .                                                                            |                                                                                                                                                 |                      |                                                                                                                                           |
| Clinique ophtalmol. .                                                                             |                                                                                                                                                 | Clinique O.R.L. .... |                                                                                                                                           |

V. — CHARGÉS DE COURS  
 Radiologie ..... LEDOUX-LEBARD.

MM.

Secrétaire de la Faculté. J. MOREL.  
 Secrétaire-adjoint ..... M. BRISSAUD.  
 Bibliothécaire en Chef.. A. HAHN.  
 Bibliothécaires ..... M<sup>lles</sup> DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

MES FRERES ET SOEURS

*Tués par la barbarie allemande pendant  
la guerre 1939-1945.*



A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE DOCTEUR MOREAU

Professeur de la Chaire de Pathologie Médicale  
à la Faculté de Médecine de Paris  
Médecin de l'Hospice de Bicêtre  
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur d'ac-  
cepter la présidence de cette thèse.  
Qu'il trouve ici l'expression de notre  
vive gratitude.*



## I. — INTRODUCTION

La mycothérapie a soulevé de grands espoirs dans le traitement de l'endocardite maligne lente, dont l'évolution, avant l'ère de la pénicilline, était irrévocablement fatale. Les documents se sont accumulés, ces dernières années, tant sur le plan clinique qu'expérimental. Des cas de « guérison » sont chaque jour publiés. Mais on sait avec quelle prudence il faut parler de guérison dans une affection aussi traînante et récidivante que la maladie d'Osler. Un recul est nécessaire, et aussi un nombre suffisant de cas traités, pour que des conclusions puissent être tirées de ces efforts, qu'en tout état de cause il faut poursuivre.

Cependant, par la pénicilline, bien des échecs sont signalés dans le traitement de l'endocardite maligne. Certains de ces échecs sont particulièrement intéressants, car ils paraissent en relation directe avec une pénicillino-résistance, ou, à tout le moins, une pénicillino-insensibilité, des germes pathogènes responsables de l'endocardite. On peut donc penser qu'avec une meilleure sélection des cas justiciables de la pénicillinothérapie, on augmentera sensiblement le pourcentage des succès.

Mais que faire alors des échecs qu'un essai *in vitro* aura pu faire prévoir ? C'est ici qu'intervient toute la gamme des antibiotiques autres que la pénicilline, et au premier rang desquels se place la streptomycine. Ce bactériostatique a en effet un pouvoir propre sur des bactéries non influençables par la pénicilline. On comprend de plus en plus que la pénicilline et la streptomycine ne doivent pas entrer en compétition dans l'arsenal antimicrobien, mais qu'au contraire leurs champs d'action doivent se compléter. Les échecs de la pénicilline s'expliquent généralement par le fait que l'infection traitée est due en partie ou en totalité à des germes résistant à cet antibiotique. Il est possible alors que ces mêmes germes soient sensibles à la streptomycine. Celle-ci vient boucher les failles laissées par la pénicilline, et pourra agir soit en association avec elle, si la flore microbienne, mixte, est composée à la fois de germes pénicillino-sensibles et de germes pénicillino-résistants, soit après constatation de son échec, si les germes pathogènes sont tous pénicillino-résistants et streptomycino-sensibles.

Ainsi, dans le traitement de l'endocardite lente, toute la question va se résumer à bien préciser la nature du germe en cause ; cependant, en pratique, les choses ne se présentent pas aussi simplement. Il existe des endocardites à hémocultures négatives, ou des endocardites à germes pénicillino-résistants, insensibles au traitement à la pénicilline.

Dans un certain nombre de cas, il s'agit d'une résistance acquise au cours du traitement, laquelle ne se laisse pas davantage influencer par la streptomycine, ou par l'association streptomycine-pénicilline.

Il nous a cependant paru intéressant de grouper en un travail d'ensemble les quelques cas d'endocardite traités par la streptomycine, que ces essais aient été ou non couronnés de succès. Il s'agit dans tous les cas d'échecs du traitement à la pénicilline. Ces observations nous permettront de rappeler la bactériologie de la maladie d'Osler, et d'en déduire les indications de la streptomycine. Enfin, nous étudierons le mode d'action de cet antibiotique, et nous en donnerons la posologie et le mode d'administration.

Si l'emploi de la pénicilline a marqué une véritable révolution dans le traitement de l'endocardite maligne, il nous semble que les essais de streptomycinothérapie complètent utilement cette nouvelle indication de la mycothérapie, puisqu'ils font espérer une substantielle réduction des échecs encore enregistrés.



## II. — OBSERVATIONS

### OBSERVATIONS DE PRIEST

1. — Un homme de 36 ans est hospitalisé le 5 février 1945 avec fièvre élevée, pouls à 96, T.A. à 106-50, respiration à 28. Son état est grave, avec dyspnée intense. On relève dans les anamnétiques une maladie de Bouillaud à l'âge de 12 ans. La maladie actuelle a débuté le 28 janvier, avec malaise, anorexie, anurie, nausées, douleurs dans les épaules et le genou droit. Echec des sulfamides et de la médication salicylée. Le cœur est hypertrophié, et refoulé vers la gauche ; bruit apical diffusant dans toutes les directions. Splénomégalie. Il n'y a pas de pétéchies. Le compte leucocytaire est de 12.500, la vitesse de sédimentation après une heure est 20 mm. Quatre hémocultures sont négatives. Des poussées d'hyperthermie s'accompagnent de frissons.

20.000 unités de pénicilline par voie intra-musculaire toutes les deux heures pendant 16 jours paraissent amener la guérison. Cependant le malade est hospitalisé à nouveau avec le même tableau clinique le 19 avril 1945, soit moins d'un mois après

la fin du traitement antibiotique. Les signes physiques sont inchangés, mais cette fois deux hémocultures sont positives : les formes jeunes sont gram-négatives, les formes anciennes paraissent être des coques gram-positifs. La croissance se fait bien à l'air, des repiquages en milieu sang-agar donnent des colonies non hémolytiques blanches ; au bout de quelques jours, apparaît une coloration verte. Après séjour en glacière, les germes cultivés sur sang-agar apparaissent comme du streptocoque **viridans typique** avec une zone hémolytique verte. In vitro, la croissance est **inhibée** par une concentration de pénicilline de 0,8 U. par cc., alors qu'in vivo on ne peut arriver à stériliser le sang avec une dose quotidienne de 500.000 U. pendant cinq semaines, de 1.000.000 d'U. pendant six semaines, de 1.500.000 à 2.000.000 d'U. pendant quatre autres semaines. Ces dernières doses assuraient cependant une pénicillinémie de 2 U./cc. Par contre, le streptocoque viridans a été inhibé in vitro par une concentration de streptomycine de 0,1 U/cc. On ne put disposer de cet antibiotique que cinq jours avant la mort du malade ; pendant cette période terminale, on a donné 0 gr. 5 (500.000 U.) par jour par voie intra-musculaire, en injections faites toutes les deux heures. Une hémoculture positive avait été obtenue avant le début du traitement par la streptomycine, alors qu'à l'autopsie les prélèvements de fibrine valvulaire sont restés négatifs. La dose de 40.000 U. de streptomycine

toutes les deux heures a assuré un taux sérique de 3-12 U. par cc. : taux correspondant à 30-120 fois la sensibilité in vitro du micro-organisme, alors que la concentration sérique, obtenue par 1 million 500.000 U. de pénicilline, n'a donné que 2 fois et demi la sensibilité in vitro du germe vis-à-vis de cet antibiotique. La plus forte proportion de succès de la pénicilline est obtenue lorsque le taux sérique en antibiotique est *au moins cent fois la sensibilité in vitro* de l'organisme vis-à-vis du médicament.

L'autopsie a donné les **résultats** suivants : cœur pesant 650 gr., avec signes de péricardite fibrineuse, et **pétéchies** myocardiques multiples. L'examen microscopique des lésions valvulaires a partout confirmé l'absence de bacilles.

2. Un homme de 55 ans présente, à la suite d'une résection prostatique transurétrale, des malaises, une « infection pulmonaire » traitée par 10.000 U de pénicilline intra-musculaire toutes les trois heures pendant cinq jours, 2 gr. 5 de sulfathiazol cinq fois par jour pendant quinze jours ; puis une association des deux traitements pendant huit jours, avec un total d'un million d'unités de pénicilline en injections intramusculaires discontinues pendant encore deux semaines. Aucune amélioration, et pendant quatre mois le malade présente de la fièvre, des frissons, de l'anorexie, une chute pondérale de 20 kg., une dyspnée intense, des

tuméfactions douloureuses des chevilles. Ce n'est que sept mois après le début des troubles que l'hémoculture devient positive. A ce moment, le malade est cachectique, le cœur n'est pas hypertrophié, mais on perçoit un bruit musical à l'apex ; il existe une hépatomégalie, de l'hippocratisme digital, un œdème malléolaire, des pétéchies au niveau des membres inférieurs, de la congestion des bases et une cyanose modérée. Les urines contiennent de l'albumine (10 mg./100 cc.) et des leucocytes : 30-45 par champ. Le tableau sanguin est le suivant :

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| G. R. ....                   | 2.810.000 |
| Hémoglobine . . . . .        | 75        |
| Leucocytes . . . . .         | 8.100     |
| Polymorphonucléaires . . . . | 83 %      |

Le pouvoir de concentration du rein est nettement diminué. Le germe pathogène dans le sang paraît être un coque gram-positif, à croissance aérobie, en chaînes courtes et par paires, dont la croissance a été inhibée in vitro par la streptomycine. Cependant, les hémocultures n'ont pu être négativées malgré une concentration sérique de pénicilline de l'ordre de 2-64 U. par cc., avec une dose quotidienne de 500.000 U. pendant sept semaines. 500.000 U. de streptomycine par jour ont assuré un taux sérique de 6-12 U./cc. ; au 21<sup>e</sup> jour de ce traitement, les hémocultures sont devenues négatives, et l'état clinique s'est amélioré. A partir de ce moment, ne disposant plus de streptomycine, PRIEST a repris la pénicilline sous forme d'injection intra-

veineuse continue, à la dose de 2.000.000 d'U. par jour, avec un taux sérique de plus de 64/U.CC. (insuffisance rénale). Le traitement a été poursuivi six semaines, les hémocultures restant négatives pendant ce temps, et encore 16 jours plus tard. Puis les hémocultures sont redevenues positives ; enfin, une culture positive et une négative ont encore été obtenues. Cette observation a été considérée comme un échec thérapeutique, mais le malade se rétablit sans autre traitement. Neuf mois plus tard, il était toujours en vie, avec une activité réduite, sans signes d'insuffisance cardiaque, la vitesse de sédimentation étant normale, et de nombreuses cultures du sang ayant été négatives. Si la guérison ne peut être ici entièrement attribuée à la streptomycine, le fait que les hémocultures n'ont pas été négativées avant qu'ait été mise en œuvre la streptomycinothérapie, tandis qu'à ce moment seulement s'amorçait l'amélioration clinique, est bien en faveur de l'influence heureuse du second antibiotique employé. Il est possible qu'un changement physiologique ait eu lieu, qui a rendu ultérieurement le micro-organisme plus pénicillino-sensible in vivo. Cependant, des hémocultures ont été positives au cours de la seconde série de pénicilline, qui n'a pas paru plus active après la streptomycine.

3. Un homme de 42 ans présente, à la suite d'un rhume banal, un malaise, des frissons, de la toux, des sueurs nocturnes, de la faiblesse, de la

dyspnée, des crampes musculaires, de l'amaigrissement. Par la suite, anémie, albuminurie et lésions du myocarde ont été observées chez ce malade qui avait présenté, à l'âge de 18 ans, une crise de rhumatisme articulaire aigu. A l'hospitalisation, on trouve de la fièvre, de l'hypertrophie cardiaque, un murmure systolique et un souffle à l'apex. Foie et rate sont perceptibles. Les membres inférieurs portent une éruption pétéchique. **Albuminurie légère.** Le tableau sanguin est :

|                                               |              |
|-----------------------------------------------|--------------|
| G. R. ....                                    | 3.150.000    |
| Hémoglobine . . . . .                         | 9 gr/100 cc. |
| Leucocytes . . . . .                          | 6.200        |
| Vitesse de sédimentation globulaire . . . . . | 45           |

Il existe des abcès dentaires apicaux. Les hémocultures sont positives. Ici encore, cultures aérobies de coques gram-positifs en chaînettes ou par paires, inhibées in vitro par 6 U./cc. de pénicilline. Un traitement de 1.000.000 d'U. de pénicilline par jour, pendant 21 jours, puis de 2.000.000 d'U. par jour pendant neuf jours, n'a pas rendu les hémocultures négatives. Celles-ci sont devenues négatives après 48 heures de traitement, par la streptomycine, à la dose de 500.000 (0 gr. 5) par jour en injections intra-musculaires toutes les trois heures. En même temps, l'état clinique s'améliorait rapidement. La concentration sérique de la streptomycine a été de 3 à 12 U./cc. Au bout de onze jours, la dose a été abaissée à 200.000 U. par jour pendant 45 jours.

Pendant cette période, la vitesse de sédimentation s'est élevée. Vers la fin de ce traitement, l'état du malade n'étant pas satisfaisant, la dose a été élevée à 400.000 U. par jour pendant 17 jours. Pendant les 73 jours de streptomycinothérapie, on a obtenu 17 hémocultures négatives, et aucune culture positive. Le malade est toujours en vie et travaille six mois après la fin du traitement. 18 hémocultures ont été négatives, la vitesse de sédimentation, les chiffres sanguins, sont normaux. La guérison doit ici être attribuée à la streptomycine.

#### OBSERVATION DE BRIGGS ET FLIN

Une endocardite microbienne subaiguë due à un germe proche du *H. influenza* a été traitée avec succès par la streptomycine et la sulfadiazine.

#### OBSERVATION DE DORET ET SAEGESSER

Un jeune homme de 26 ans a présenté une crise de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 14 ans. Actuellement, il existe des troubles digestifs, une température irrégulière, de l'anémie qui font penser à une infection endocarditique greffée sur les anciennes lésions rhumatismales. Les hémocultures ne sont positives qu'au bout de trois mois : streptocoque viridans. Le traitement pénicillinique est institué : 500.000, puis 1.000.000 U. par jour, par voie

intra-musculaire discontinue, puis en goutte-à-goutte intra-veineux, au total 109.000.000 U. en six mois. On fait ensuite un traitement sulfamidé totalisant 139 grammes. Les hémocultures restent positives, et la pénicillino-résistance de la souche de streptocoques isolée est 50 fois plus élevée que celle d'une souche normale.

On donne alors de la streptomycine : un gramme le premier jour, puis 3 grammes par jour pendant six jours, au total 19 grammes en une semaine. Le traitement est mal toléré, et provoque des bourdonnements d'oreille, des paresthésies ; mais la température tombe, les hémocultures se négativent, la sédimentation globulaire s'abaisse, l'anémie se répare, l'état général s'améliore, le malade reprend quatre kilos en six semaines, peut se lever, marcher. Après une nouvelle cure de consolidation, il quitte l'hôpital pour un séjour de convalescence. DORET conclut que la streptomycine doit être considérée comme une arme en réserve, à employer lorsque la pénicillinothérapie massive et d'emblée n'a pas apporté d'amélioration nette.

#### OBSERVATION DE MULLER, BOYER ET ERRARD

Une jeune femme de 25 ans présente, au sixième mois de sa grossesse, une maladie d'Osler à streptocoque viridans. Le germe isolé, qui résiste fortement in vitro à la pénicilline, n'est pas davan-

tage inhibé dans le sang, les hémocultures demeurant positives trois fois de suite au cours d'un traitement pénicilliné passif à la dose de 2.000.000 d'U. par jour. On utilise alors la streptomycine, à la dose de 2.000.000 d'U. par jour. L'hémoculture est négative dès le troisième jour ; in vitro également, le germe pathogène était quatre fois plus sensible vis-à-vis de la streptomycine que de la pénicilline. Le malade succombe cependant en défaillance cardiaque, mais la stérilisation du sang par la streptomycine n'en conserve pas moins toute sa valeur.

#### OBSERVATION DE MOLLARET ET DONZELOT

Une endocardite lente maligne est traitée par la streptomycine, la résistance du germe avant le traitement était de 2 ; après quarante jours de traitement, à la dose de 3 gr. 20 par jour, l'hémoculture reste positive dès la première semaine d'arrêt du traitement. La densité microbienne avait bien été très nettement diminuée, et la résistance s'établissait à 100. « Le caractère ininterrompu pendant quarante jours de l'administration d'une dose maxima plaide contre une streptomycino-résistance acquise, mais est en faveur de la multiplication de germes à haute résistance préalable ».

#### OBSERVATION DE HARVIER ET SARRAZIN

Une femme de 30 ans est hospitalisée pour un état infectieux qui remonte à plus de 5 semaines.

C'est à la suite de manœuvres abortives qu'apparaît un malaise avec frissons, fièvre brusque à 40°. On pratique un curettage utérin, une injection de sérum antitétanique ; la fièvre s'abaisse, mais la malade, encore subfébrile, quitte l'hôpital. La fièvre a persisté, oscillant entre 38 et 39°5 pendant un mois, avec déclin de l'état général. Echec des sulfamides, puis de la pénicilline.

A sa nouvelle hospitalisation, la malade présente un tableau de syndrome infectieux net : prostration, cyanose légère, petits frissons nocturnes, crises de sudation ; souffle diastolique d'insuffisance aortique avec roulement de Flint. Tension artérielle 14/5. A l'auriculaire gauche, petite nodosité rouge et douloureuse. Dans les antécédents, pas de maladie de Bouillaud, mais un épisode arthralgique à l'âge de neuf ans ; à 22 ans existait déjà une insuffisance aortique. Deux hémocultures à quatre jours d'intervalle sont positives pour un entérocoque poussant en 48 heures : diplocoques Gram positifs, polymorphes, à développement abondant et rapide. Vis-à-vis de la pénicilline cet entérocoque est 50 fois plus résistant que le staphylocoque étalon.

Le traitement est alors le suivant :

Pendant dix jours, on donne de la pénicilline à la dose de 6.000.000 U. par jour. L'état général se modifie peu, la température reste élevée, surtout la maxima, des taches érythémateuses apparaissent à plusieurs reprises au niveau des mains. Au septième

jour, l'hémoculture est toujours positive pour l'entérocoque.

Pendant onze jours, on donne de la streptomycine. In vitro le germe est 30 fois plus résistant vis-à-vis de la streptomycine que le germe étalon. La posologie est de 3 gr. de streptomycine par jour. L'hémoculture faite au septième jour est stérile, mais la température continue à osciller entre 38 et 39°. L'état général reste grave, des taches érythémateuses continuent à apparaître à la pulpe digitale.

Pendant 40 jours, on associe les deux antibiotiques : par jour 5.000.000 U. de pénicilline et 2 gr. de streptomycine.

Malgré une éruption urticarienne généralisée et des vomissements, le traitement est poursuivi (pénicilline blanche purifiée). La défervescence est obtenue en cinq jours ; au douzième jour, poussée thermique qui disparaît en trois jours.

Au dix-septième jour du traitement antibiotique mixte, l'apyrexie est complète (37°5 au maximum), les hémocultures restent négatives, les hématies, présentes dans le culot urinaire, disparaissent ; la vitesse de sédimentation passe de 45 mm. en une heure et de 132 mm. en 24 heures, à 11 mm. en une heure et 68 mm. en 24 heures. L'appétit est retrouvé, le poids augmente, l'état général s'améliore : traitement mixte de 40 jours qui amène la guérison définitive.

Au total, la malade a reçu 244.000.000 U. de pénicilline et 116 gr. de streptomycine.

### OBSERVATIONS DE SEDAILLAN

1. Une endocardite à entérocoque est traitée sans succès par l'association pénicilline-streptomycine. L'entérocoque présentait vis-à-vis de la streptomycine une sensibilité à 25 U., vis-à-vis de la pénicilline à 1,25.

2. Une endocardite à streptocoque viridans a guéri à la suite du traitement par la streptomycine, mais on peut affirmer ici qu'il y a eu streptomycino-résistance, puisque les hémocultures étaient demeurées positives. Le streptocoque en cause était cependant sensible à la streptomycine : 25 U./cc. et à la pénicilline : 1,25 U./cc.

### III. BACTÉRIOLOGIE DE L'ENDOCARDITE LENTE ET INDICATIONS DE LA STREPTOMYCINE

Le germe le plus souvent en cause dans l'endocardite maligne lente est le streptocoque viridans (13 fois sur 14 dans la série de OPPERT). Mais on peut isoler d'autres micro-organismes :

— staphylocoque doré dans un cas de OPPERT ;

— b. hémophilus para-influenza dans un cas de PRIEST ;

— b. hémophilus pseudo-influenza également dans un cas de BRIGGS ;

— entérocoque dans les cas de HARVIER et SARRAZIN, de SEDAILLAN ;

par contre, le streptocoque viridans dans trois observations de PRIEST, dans celle de DORET, dans celle de MULLER, dans celle enfin de MOLLARET.

On cite enfin des observations dans lesquelles le streptocoque hémolytique, le pneumocoque, le gonocoque, le colibacille, le perfringens, le bacille de Pfeiffer, ont été isolés des hémocultures. Il n'y a donc pas de germe spécifique de l'endocardite maligne lente. Par ailleurs, on ne peut poser de pro-

nostie d'après la nature et la qualité du germe pathogène. On trouve des discordances profondes entre les données de la clinique et les résultats des hémocultures. Celles-ci peuvent être longtemps négatives, malgré un syndrome infectieux d'allure très grave. Elles peuvent même l'être toujours. La sensibilité de la souche en cause doit être étudiée *in vitro* vis-à-vis de la pénicilline et de la streptomycine, ce qui, nous le verrons plus loin, permet sinon toujours d'augurer des résultats thérapeutiques, au moins de fixer approximativement les doses.

On admet « en première approximation » (MOLLARET) que la streptomycine agit sur un certain nombre de bactéries gram-négatives, peu sensibles à la pénicilline, ou lui résistant complètement. En clinique, on a effet compté des succès dans la streptomycinothérapie des septicémies dues à *Hæmophilus influenza*, ou bacille de Pfeiffer, à *Klebsiella pneumoniae*, ou pneumobacille de Friedlander, au colibacille. MOLLARET estime que dans deux tiers des septicémies traitées de façon quasi-expérimentale par la streptomycine seule, les résultats ont été véritablement spectaculaires. Les échecs ont été dus soit à la résistance insurmontable des germes, soit à l'extrême gravité des lésions déjà existantes avant la mise en œuvre du traitement, lésions vérifiées à l'autopsie : tels ces deux cas d'endocardite à colibacille, dont un à forme pariétale insoupçonnée. La streptomycine paraît beaucoup moins active vis-à-vis du *proteus vulgaris* et du bacille pyocyanique.

En pratique, les indications de la streptomycine dérivent de la pénicillino-résistance du germe responsable de l'endocardite maligne lente. Les souches de streptocoque viridans pénicillino-résistantes paraissent fréquentes dans les observations actuelles ; elles semblent par contre relativement sensibles vis-à-vis de la streptomycine. Sur 34 malades, PRIEST a trouvé trois fois de telles souches : un streptocoque viridans typique après congélation, mais assez typique dans les cultures primitives du sang ; deux streptocoques non hémolytiques typiques. La pénicillino-sensibilité in vitro allait pour ces micro-organismes de 0,8 à 6 U. par cc., alors que la sensibilité vis-à-vis de la streptomycine, pour ces mêmes germes, était de 0,1 à 1 U. par cc. Dans le premier cas de PRIEST, la streptomycine a réussi apparemment à rendre stériles les lésions valvulaires, et dans le troisième cas, a été seule responsable de la guérison. Dans le second cas, les hémocultures sont devenues négatives par l'application de la streptomycine, ce que n'avait pu faire la pénicilline.

Dans un cas de DONZELOT traité par MOLLARET, la résistance du streptocoque viridans était avant tout traitement de 2  $\mu$  vis-à-vis de la streptomycine, après quarante jours de traitement à la dose de 3 gr. 20 par jour, l'hémoculture fut positive sept jours après la cessation du traitement. Il semble s'agir ici d'une résistance préalable du germe, et non d'une résistance acquise. Les essais in vitro avant d'entreprendre le traitement permettent d'en-

trevoir les résultats à en attendre. Dans une maladie aussi lentement évolutive que la maladie d'Osler, on est en droit de prendre le temps de ces essais *in vitro*, et aussi *in vivo*, la streptomycine ne devant pas être administrée avant d'avoir réuni toutes les données du laboratoire (MOLLARET). Après essai avec la pénicilline, ce n'est qu'en l'absence de résultats que l'on aura le droit de tenter la streptomycinothérapie.

Mais il existe un certain nombre d'endocardites lentes dans lesquelles les hémocultures restent négatives. Ce ne sont donc pas les essais *in vitro* qui peuvent dicter la conduite thérapeutique. A la question :

« A-t-on le droit de faire un traitement d'épreuve à la streptomycine ? »

MOLLARET répond qu'en principe le refus est la règle ; il faut multiplier les recherches de laboratoire avant de recourir empiriquement à un traitement d'épreuve, la streptomycine, encore rare, devant être réservée à ses indications strictes. Cependant, deux fièvres prolongées depuis des mois ont été ainsi traitées avec succès, malgré « l'insatisfaction au besoin de critique médicale »,

Ainsi, on peut attendre des résultats de la streptomycine lorsque le germe responsable de l'endocardite est un bacille gram-négatif pénicillino-résistant, *in vitro* et *in vivo*.

Il nous reste à voir le mode d'action et d'administration de l'antibiotique.

#### IV. — MODE D'ACTION ET POSOLOGIE DE LA STREPTOMYCINE

Lorsqu'on administre par voie sous-cutanée ou intra-musculaire une dose unique de streptomycine, on constate que l'élimination du médicament se fait très lentement, la courbe des concentrations sanguines obtenues étant moins aiguë que celle des concentrations de la pénicilline. René MARTIN et ses collaborateurs ont effectué des titrages, par la méthode de dilutions utilisant un milieu glucosé additionné de phénol-sulfone-phthaléine en présence de staphylocoque Oxford utilisé comme micro-organisme test.

Lorsqu'un sujet reçoit la dose de 0 gr. 25. de streptomycine par voie intra-musculaire, toutes les quatre heures, on obtient une courbe de concentrations sanguines avec un maximum oscillant entre 20 et 40 U. ( $\mu$ ) à la fin de la première heure ; la courbe s'abaisse ensuite au cours des heures qui suivent, et atteint, vers la quatrième heure, le taux de 3  $\mu$  environ ; elle peut se maintenir à ce chiffre pendant encore deux heures.

Mais, comme en pénicillinothérapie, on observe de grandes variations individuelles. Si, en utilisant plusieurs sujets, on peut obtenir un chiffre

moyen, en clinique il faut de toute évidence déterminer les concentrations sanguines de *chaque* malade traité. C'est ainsi qu'en prenant les résultats obtenus chez 20 malades, R. MARTIN obtient, après l'injection d'une dose de 0 gr. 25, une concentration moyenne de 25  $\mu$ , théoriquement suffisante à exercer une action thérapeutique appréciable, c'est-à-dire à inhiber la croissance de la majorité des souches streptomycino-sensibles. Cependant, si on considère individuellement les divers résultats qui ont servi à établir *cette* moyenne, on voit que les chiffres de concentration *sanguine* oscillent entre 50-60  $\mu$  et 3-6  $\mu$ , chiffre insuffisant pour inhiber la croissance de la plupart des souches. C'est dans ces cas de faible concentration sanguine que l'on risque de voir se développer des germes avec une streptomycino-résistance acquise. La surveillance des taux sanguins dicte donc la conduite du traitement. Si le taux est faible, inactif, on augmentera les doses, ou encore on aura recours au goutte-à-goutte intra-veineux qui, avec des doses globales identiques, élèvera la concentration sanguine du médicament à des chiffres actifs, de l'ordre de 30 à 50  $\mu$ .

La sensibilité de la souche à laquelle appartient le germe pathogène doit être étudiée, nous l'avons dit. Cette étude permet d'expliquer les échecs, car il existe des différences de sensibilité d'une souche à l'autre. Rappelons quelques chiffres obtenus par divers auteurs, dont l'intérêt pratique n'a pas besoin

d'être démontré. Car ces variations individuelles autour d'un chiffre moyen pour des souches d'une même espèce microbienne risquent de mettre certaines souches hors d'atteinte de la thérapeutique (René MARTIN).

Pour les diverses souches d'hémophile influenza étudiées par ALEXANDER, les limites de sensibilité vis-à-vis de la streptomycine vont varier de 0,8 à 10,8  $\mu$  par cc. Pour les souches de Salmonella, la sensibilité moyenne est de 8  $\mu$ , mais les chiffres oscillent de 1 à 64  $\mu$  pour WEST, de 0,03 à 256  $\mu$  pour BRUGGS ; pour le colibacille, la résistance varie avec les souches de 8 à 256  $\mu$  ; pour le staphylocoque doré, de 0,10 à 128  $\mu$  ; pour le streptocoque hémolytique, de 8 à 256  $\mu$ . Pour douze souches de b. typhique étudiées par R. MARTIN, et prélevées chez des malades n'ayant jamais été soumis au traitement par la streptomycine, les différences de sensibilité vis-à-vis de cet antibiotique sont également frappantes : avec un chiffre moyen de 7  $\mu$ , les chiffres extrêmes allaient de 3 à 13  $\mu$ . Chez un même malade non traité par la streptomycine, la streptomycino-résistance du germe n'a pas paru varier.

Comment traduire ces données en clinique ? Il n'est évidemment pas possible de déduire régulièrement, d'une streptomycino-sensibilité in vitro, que le germe va être détruit dans le sang si cette concentration active est atteinte. Le parallélisme entre les données in vitro et les résultats in vivo

est loin d'être absolu. Des comparaisons de cet ordre ont été faites par des chercheurs américains :

La sensibilité *invitro* de souches d'H. influenza a été comparée par ALEXANDER avec la dose efficace minima pour protéger 50 pour 100 des souris recevant 20 millions de germes : pour les souches sensibles de 1 à 10  $\mu$ , la concentration dans l'organisme doit être de 40 à 80 U. ;

— pour les souches résistantes, 500-1.000  $\mu$ , il faut injecter 1.000 à 5.000 U. ;

— une dose de 70-100  $\mu$  est efficace, selon THILLER, vis-à-vis de méningocoques sensibles ; une dose de 15.000  $\mu$  est sans effet vis-à-vis d'une souche résistante.

Ceci montre bien que les renseignements fournis par les essais *in vitro* n'ont qu'une valeur relative. Cependant, une souche streptomycino-résistante *in vitro* le sera *probablement in vivo*, une souche sensible *in vitro* le sera *probablement également in vivo*.

Il existe donc des souches présentant d'emblée une streptomycino-résistance. Mais dans d'autres cas, cette résistance va s'acquérir au cours du traitement. Sur le plan expérimental, on obtient cette résistance en repiquant une souche qui se développe en présence d'une certaine concentration de l'antibiotique, dans des milieux de plus en plus riches en cet antibiotique. La streptomycino-résistance est beaucoup plus facilement acquise que la pénicillino-résistance.

En clinique, cette élévation de la résistance est fréquemment observée : pour R. MARTIN, elle est quasi-constante. ALEXANDER cite un accroissement de la streptomycino-résistance d'H. influenza de 7,5 à 1.000  $\mu$ , FINLAND sur le colibacille, de 50 à 50.000  $\mu$ . Un proteus qui, isolé au premier jour du traitement, présentait une résistance de 50  $\mu$ , présente au quatrième jour, une résistance dépassant 50.000  $\mu$ .

Mais au sein d'une souche streptomycino-sensible, il a été possible d'isoler quelques germes susceptibles de pousser en présence de l'antibiotique. La proportion de ces germes est faible, elle est d'ailleurs variable, et susceptible de s'accroître au cours des repiquages. Nouveau facteur qui diminue la valeur du test de streptomycino-sensibilité in vitro avant d'entreprendre le traitement, et l'on comprend qu'ALEXANDER ait proposé de ne titrer la souche isolée *qu'après* le début du traitement : la présence ou l'absence de germes résistants permettra à ce moment d'apprécier l'efficacité de la thérapeutique antibiotique entreprise.

\*  
\* \*

Il nous reste à exposer le mode d'administration de la streptomycine. Nous avons vu qu'une streptomycino-résistance pouvait exister d'emblée, ou s'acquérir au cours du traitement. Comme en

pénicillinothérapie, il faut donc employer des doses massives.

MOLLARET a récemment insisté sur quelques points de détail discutables, les grandes lignes du traitement étant par ailleurs généralement admises. On sait que, comme pour la pénicilline, il s'agit de maintenir une concentration sanguine constante, d'une valeur active, et cela est réalisé par des injections intra-musculaires répétées toutes les trois ou quatre heures. Seringues et flacons doivent être strictement individuels, car on ne saurait trop insister sur les risques de contamination entre malades traités avec le même matériel, malgré une désinfection minutieuse. C'est la fameuse « pathologie par la seringue » qu'il s'agit d'éviter. La streptomycine doit être utilisée dissoute dans du sérum physiologique, solvant unique qui facilite les dosages, et en solutions standards, par exemple : 50.000 U./cc., afin d'éviter les erreurs. Dans le cas qui nous occupe, la voie intra-musculaire est généralement employée : six injections par 24 heures, c'est-à-dire espacées de quatre heures. Il est peut-être possible d'entrevoir dans l'avenir le rythme de quatre injections, une toutes les six heures. Les doses varient avec l'âge du malade, le diagnostic, la connaissance — ou l'ignorance — de la streptomycino-résistance du germe en cause. Supposons le diagnostic posé, et la sensibilité du germe étudiée : Ce qui suppose une perte de temps de quelques jours, sans importance dans le cas qui nous

occupe, d'endocardite lente. Théoriquement, on cherchera à obtenir une concentration sanguine du médicament au moins cinq fois plus élevée, et au maximum dix fois plus élevée que la résistance du germe déterminée *in vitro*. MOLLARET pense que la nécessité de décupler *in vivo* le taux trouvé *in vitro* s'explique par plusieurs raisons :

— les variations individuelles, imprévisibles, survenant dans la réponse d'un sujet donné à une dose déterminée, variations qu'on estime à 5 fois en plus ou en moins, probablement par suite de conditions d'élimination variables d'un individu à l'autre ;

— la résistance du germe mesurée *in vitro* n'est qu'une moyenne grossière, réclamant une marge de sécurité. C'est pourquoi il y a lieu de décupler cette marge, ce qui suffit si le traitement n'est pas interrompu, afin d'éviter dans toute la mesure du possible le développement d'une streptomycino-résistance acquise ;

— la streptomycino-résistance préalable du germe pathogène, que nous avons envisagée précédemment. Les germes primitivement résistants vont pulluler rapidement, et rapidement aussi prédominer dans la souche, s'ils ne sont pas détruits soit par les défenses de l'organisme, soit par d'autres antibiotiques associés à la streptomycine sur eux inefficace.

Le traitement doit donc éviter la streptomycino-résistance, cause des échecs, résistance qui dérive :

— d'une part d'un facteur acquis en présence de doses insuffisantes, ou d'un traitement trop bref, ou trop rapidement diminué : en somme, toutes les conditions qui permettent des concentrations sanguines insuffisantes de l'antibiotique ;

— d'autre part, d'un facteur antérieur au traitement, streptomycino-résistance de quelques germes appelés à pulluler secondairement, malgré un taux d'antibiotique théoriquement efficace.

Toutes ces raisons justifieraient que soit décuplée la concentration humorale vis-à-vis de la concentration in vitro. Mais on ne peut impunément élever les doses de streptomycine, dont la tolérance est bien moins large que celle de la pénicilline, à toxicité nulle. Si 50 ou 100 millions de pénicilline peuvent être facilement supportés par jour (dose évidemment non appliquée en pratique), par contre, on ne peut dépasser la dose quotidienne de 4 gr. de streptomycine chez l'adulte. Cette dose assure en moyenne une concentration sanguine de l'ordre de 10  $\mu$ . Dans le cas idéal à diagnostic précis, on peut donc calculer la dose à injecter en présence d'un germe connu d'une résistance inférieure à 2 ou 1  $\mu$ .

Le plus souvent, il s'agit de traiter une affection dont on a isolé le germe causal, sans en expérimenter la streptomycino-sensibilité. Chez l'adulte,

on injecte par voie intra-musculaire de 1 gr. 5 à 3 gr. par jour, 4 gr. au plus ; chez l'enfant, 1 gr. à 1 gr. 50, ce qui représente une dose proportionnellement plus forte. Si un traitement intensif d'attaque reste sans effet, il y a lieu au bout de quelques jours, de déterminer et la concentration de l'antibiotique dans le sang, et la streptomycino-résistance du germe isolé : cette dernière détermination a un intérêt particulier *après* que le micro-organisme a été en contact avec l'antibiotique. La constatation d'une résistance fera élever les doses ; la constatation d'un taux sanguin insuffisant pourra faire recourir à la voie intra-veineuse.

DECOURT et ses collaborateurs ont fixé la dose moyenne à 2 gr. par jour, répartie en six injections, une toutes les quatre heures ; dans les cas les plus graves, ou les plus résistants, la dose a été élevée à 3 gr. d'emblée ou secondairement. LAVERGNE emploie des doses de 2 ou 3 gr. par jour chez l'adulte, de 0,04-0,05 gr. par kg chez l'enfant ; plus récemment, il a abaissé les doses à 2 gr. 10 au plus, et souvent 6 gr. 80-1 gr. 20 chez l'adulte, et 0 gr. 03/kg chez l'enfant.

SEDALLIAN emploie dans la grande majorité des cas des doses de 1 gr. 50 à 0 gr. 50 par voie intra-musculaire, en moyenne 1 gr. par jour pour les traitements prolongés, dans quelques rares cas, 2 ou 3 gr., mais pendant une période brève, car ces doses élevées sont mal supportées (nous verrons plus loin les incidents de la streptomycinothérapie).

Cet auteur a ainsi traité plusieurs endocardites infectieuses : un traitement a été inefficace dans une endocardite à mélitocoque, le malade a rapidement succombé. D'autres endocardites avaient résisté à la pénicilline, parmi celles-ci on compte un décès malgré la streptomycine, et un succès, mais difficile à attribuer à la streptomycine, mal tolérée qui parut sans influence, mais permit cependant d'attendre la disparition de la pénicillino-résistance : on put reprendre la pénicilline qui amena la guérison. La streptomycine a été promptement efficace dans un cas d'endocardite à hémocultures constamment négatives, mais avec image pulmonaire de granulie bien influencée par l'antibiotique.



Il nous paraît utile, pour compléter cette étude, de rappeler les manifestations toxiques de la streptomycinothérapie, leurs formes cliniques, leur fréquence. On a récemment signalé des réactions hématologiques anormales, qui paraissent d'ailleurs exceptionnelles. Les autres manifestations toxiques doivent être séparées de la symptomatologie de la maladie traitée. C'est ainsi que la surdité « toxique » observée chez les sujets traités par la streptomycine pour méningite tuberculeuse doit être accueillie avec réserves. Cependant, l'atteinte vestibulaire paraît de règle, et MOLLARET a pu écrire que « la vraie signature toxique résidait dans l'atteinte

de la VIII<sup>e</sup> paire crânienne, atteinte qui intéresse essentiellement les périacryones de ce nerf ». Dès que la dose dépasse 1 gr. 50 à 2 gr. chez l'adulte, on va en effet observer un syndrome fonctionnel labyrinthique du type périphérique complet ; les épreuves instrumentales révélant une hypo-excitabilité et même parfois une absence complète d'excitabilité. Cette atteinte vestibulaire, qui s'observe évidemment dans les traitements prolongés, ne commande pas nécessairement la cessation du traitement. Une compensation vestibulaire surviendra ultérieurement. En cas d'atteinte cochléaire, par contre, la surdité peut être définitive. Ici encore, il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement, et si le malade doit être sauvé au prix d'une hypoacousie, l'hésitation n'est guère possible.

Des poussées thermiques, des troubles digestifs sont possibles ; de même les manifestations cutanées, érythèmes, érythrodermies, eczéma, lésions des muqueuses. Il est exceptionnel d'observer une atteinte rénale, une réaction d'éosinophilie.

CATHALA note l'excellente tolérance des enfants qu'il a soumis à la streptomycinothérapie prolongée (généralement pour méningite tuberculeuse). L'atteinte du nerf auditif n'a jamais été observée par cet auteur, qui signale des éruptions fugaces de type ortié, des hémiplegies, troubles psychiques, cécité, à attribuer non pas à l'antibiotique, mais aux complications de la maladie traitée.

Ainsi, la streptomycine a paru capable de ren-

dre stérile les hémocultures de quelques malades atteints d'endocardite lente, sans qu'il soit possible de préciser si un germe particulier favorisait cette action antibiotique. En réalité, on mettra toutes les chances pour soi en observant strictement les conditions optima assurant la meilleure activité de l'antibiotique :

— répartition uniforme et constante de l'antibiotique dans les humeurs et tissus de l'organisme. Les variations individuelles de l'élimination risquent de faire tomber la concentration du produit, entre deux injections, à des taux inopérants ;

— pénétration du médicament également dans les repaires anatomiques inaccessibles, ici les végétations endocardiques ;

— lutte contre la streptomycino-résistance du germe pathogène ;

— si la résistance spontanée est difficile à éviter, par contre, les doses fortes pourront empêcher l'apparition de la résistance acquise.

Cette notion de streptomycino-résistance, plus fréquente et plus grave qu'en pénicillinothérapie, est une raison de plus pour ne prescrire l'antibiotique que dans des cas bien définis, et avec une technique bien appliquée : cas résistants à la pénicilline, infections dues à un germe streptomycino-sensible, doses fortes d'emblée, effets contrôlés régulièrement par la détermination des concentra-

tions sanguines, des hémocultures, et de la résistance du germe in vitro.

Malgré ses échecs, malgré ses difficultés d'application, la streptomycinothérapie constitue une arme précieuse à ajouter à l'arsenal thérapeutique pour le traitement de l'endocardite infectieuse lente. Cette maladie, il y a quelques années encore régulièrement mortelle, recule devant la pénicillinothérapie. L'emploi de la streptomycine dans les cas rebelles à la pénicilline, va combler une lacune, et augmenter la proportion des succès. Il est possible que l'avenir voit se développer la médication antibiotique associée, permettant à la fois d'inhiber la croissance des germes pénicillino-sensibles, et de combattre les éléments isolés résistants ; dans certains cas bien nettement définis, où l'infection est due à un germe gram-positif, on peut prévoir l'échec de la pénicilline. C'est alors que la streptomycine prend tout son intérêt et toute sa valeur.



## V. — CONCLUSIONS

I. — L'introduction de la pénicilline dans le traitement des endocardites malignes lentes a bien modifié le pronostic autrefois régulièrement fatal de cette affection. Malgré le caractère chronique et récidivant de la maladie d'Osler, on peut déjà affirmer des succès, avec stérilisation des hémocultures, et rétablissement de l'état général.

II. — Cependant, la pénicilline compte des échecs, en particulier lorsque la croissance du germe en cause n'est pas inhibé *in vitro* comme *in vivo* par cet antibiotique. Or, la streptomycine est susceptible d'enrayer le développement de certains micro-organismes gram négatifs, classiquement pénicillino-résistants. De fait, un certain nombre d'observations semble prouver que ce nouvel antibiotique est, lui aussi, capable de stériliser le sang des malades atteints d'endocardite lente, et comme conséquence faire régresser les signes généraux de cette maladie.

III. — Une grande prudence s'impose dans le choix des indications de la streptomycine en présence d'une endocardite lente, aussi il est essentiel

que le traitement soit bien dirigé. Les indications découlent de l'inefficacité de la pénicilline, et bien entendu de la streptomycino-sensibilité du germe étudié *in vitro*. Le traitement doit être suffisamment intensif pour assurer constamment une concentration sanguine active, faute de quoi on risque de voir se développer une streptomycino-résistance acquise responsable d'une grande partie des échecs.

IV. — L'association de plusieurs antibiotiques, en particulier pénicilline-streptomycine, a paru heureuse dans quelques cas. Il est possible que ce soit là la formule de l'avenir dans les endocardites malignes qui ne cèdent pas à la pénicilline employée seule.

V. — S'il est encore trop tôt pour proclamer des succès très nets, on peut cependant considérer l'emploi de la streptomycine comme un nouveau progrès dans le traitement de l'endocardite lente. La streptomycine ne vient pas en compétition avec la pénicilline ; dans ce domaine également, elle la complète et contribue à guérir un nombre de maladies d'Osler où la pénicilline à elle seule est vouée à un échec.

Vu : *Le Président,*  
MOREAU.

Vu : *Le Doyen,*  
LÉON BINET.

Nu, et permis d'imprimer :  
*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

J. SARRAILH.

## VI. — BIBLIOGRAPHIE

- W.W. BRIGGS et L.B. FLIN. — Subacute bacterial endocarditis due to H.-influenza like organism. Case report Delaware State Med. Journ. XIX, p. 17-19, janv. 1947.
- E. DONZELOT. — Remarques sur l'évolution et la signification de l'état bactériémique dans la maladie d'Osler. Sem. Hôp. Paris, XXIII, p. 1506-1508, 1947.
- J.P. DORET et F. SAEGESSER. — Stérilisation d'une endocardite lente par la streptomycine après échec de la pénicilline. Rev. Méd. Suisse Romande, LVII, p. 443-446, 25 juillet 1947.
- P. HARVIER et A. SARRAZIN. — Endocardite subaiguë à entérocoques guérie par l'association pénicilline-streptomycine. Paris Méd., XXXVIII, n° 17, p. 209-210, 1948.
- T.H. HUNTER. — Streptomycin in treatment of infectious endocarditis. Am. Journ. Med. II, n° 5, p. 436-442, mai 1947.
- R. MARTIN, B. SUREAU et Y. CHABBERT. — Rôle du laboratoire au cours d'un traitement par la streptomycine. Etude des échecs. Presse Méd. LVI, p. 122-124, 21 février 1948.
- P. MOLLARET. — Sentiment actuel sur la streptomycinothérapie à l'Hôpital Claude-Bernard. Presse Méd. LVI, p. 124-127, 21 fév. 1948.
- B. MULLER. — Endocardite maligne lente à « str. viridans » résistant à la pénicilline. Négativation de l'hémoculture par d'emploi de la streptomycine. Soc. Méd. Hôp. Paris, 7 nov. 1947.
- W.S. PRIEST. — Streptomycin in treatment of subacute endocarditis. Journ. Am. Med. Assoc., CXXXII, p. 124-126, 21 sept. 1946.
- P. SEDAILLAN et collab. — Le centre de streptomycine de Lyon (adultes). Presse Méd., LVI, p. 137-138, 21 février 1948, et Acad. Méd., 23 mars 1948.





